



「薬剤疫学」

(「薬剤疫学により明らかにされた薬効と安全性」を含む)

NPO 日本医薬品安全性研究ユニット

久保田 潔



出題範囲



2章からの出題も相当ある。

- 2章「薬剤疫学研究により明らかにされた薬効と安全性」すべて PP.27-111
- 4章 研究デザイン
 - 1 症例報告・症例集積研究 135-147 ページ
 - 3 分析疫学的研究
 - ▲ 1) コホート研究 PP.159-168(内、追加はP.167)
 - ▲ 2) 症例対照研究 PP.169-177
 - ▲ 3) 断面研究 PP.178-185
 - ▲ 4) ネステッド・ケース・コントロール研究とケース・コホート研究 PP.186-192
 - ▲ 5) セルフ・コントロールド・スタディ PP.193-202
- 5章 薬剤疫学研究の計画
 - 2 背景発現率と比較対照群 PP. 233-239
 - 3 バイアスと交絡 240-250 ページ
 - 4 時間に関するバイアスと対処法 PP. 251-257ページ(内、追加はPP.254-257)
 - 6 症例対照研究のオッズ比とコホート研究のリスク比 PP. 265-270

2-1 ジエチルステルベストール(DES)

- どのようなケース・コントロール研究か？
 - マッチングの有無など
- DESは流産予防目的で使用された
 - ケースとコントロールでは、DESの使用に差
 - DES使用目的と関連する流産経験・出血にも差
- 関連する研究結果はどうだったか？
 - 動物実験の結果は？
 - 男児への影響はあったのか？



2-2 アンジオテンシン 変換酵素阻害薬

- 咳嗽との因果関係の認識のプロセスは？
 - どのような症例報告があったか？
 - 臨床試験ではどのような結果だったか？
 - 認識されるまでに年月を要したのは何故か？
 - ▲表1の咳嗽出現までの期間にも注目。

2-3 フェニルプロパノールアミン (PPA)

- ケースとコントロールの特定法は？
 - ▲ “population-based”か？
- PPAはOTCの風邪薬などにも含まれた
 - 研究デザイン・研究に使うデータ源選択で重要
- インタビュワーによる情報収集
 - 自記式による情報収集との違い
- ケース発生日の定義
 - 前駆症状とreverse causality

2-4 カルシウム拮抗薬

- 「適応による交絡」はいかに起こったのか？
 - 「適応による交絡」の「調整」は
 - ▲ 原理的には不可能ではない
 - ▲ 実際的には困難なことが多い

2-5 非ステロイド性抗炎症薬 と 上部消化管出血

- 消化管出血のリスク
 - NSAIDsの用量/用法/タイプ(Cox-2選択性)/剤型(腸溶性製剤)との関係は？
 - 低用量アスピリンでは？
 - 「プロドラッグ」のロキソプロフェンでは？
 - 年齢の影響は？

2-6 ゲフィチニブの有効性

- EGFR遺伝子変異の重要性
 - 遺伝子変異陽性でチロキシナーゼ活性が更新
 - 生存にどの程度影響するか？
 - 人種/性別/組織型と変異
 - ▲注:EGFR遺伝子変異は後天的な変異(somatic mutation)で遺伝しない<教科書では直接には言及されていない>

2-7 チアゾリジンジオン誘導体

- Class effectと考えられる副作用は？
 - 肝障害・心筋梗塞(ロシグリタゾンによるリスク上昇は最終的に確認されていないが・・・):No
 - 心不全・浮腫・骨折:Yes
- トログリタゾンの肝障害の臨床像
 - ピークは12-24週
 - 再投与後の再発現は遅く重症化・劇症化はない
 - ▲これらが意味するのは・・・?

2-8 食欲抑制薬/抗パーキンソン薬 と 心臓弁膜症

- 食欲抑制薬との関係を示唆する症例報告
 - リスク因子(心疾患など)の既往のない若年女性
- 食欲抑制薬(フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン)による心臓弁膜症
 - 有病割合はどの程度だったか？
 - 使用期間、1日/累積投与量との関係は？
 - 可逆的/非可逆的？
- 断面(横断)研究以外の研究の実施は？
- 抗パーキンソン薬の心臓弁膜症のリスク判明後にとられた措置(1日最大投与量など)は？

2-9 COX-2選択的阻害薬

- ロフェコキシブの心筋梗塞(MI)のリスク
 - 従来のNSAIDsと消化管出血リスクを比較する臨床試験で見出された。
 - ▲ 消化管出血リスクは期待通りCOX-2選択的阻害薬で低かった。
 - MIのリスクはナプロキセンとの比較では認識されず。
 - ▲ 「ロフェコキシブにはナプロキセンの心保護作用がない」と解釈された。
 - プラセボとの比較で明確化。
- ロフェコキシブ以外では心筋梗塞のリスクは？
 - 他のCOX-2選択的阻害薬
 - 選択性の低い旧来のNSAIDs
- COX-2阻害薬の心血管リスク
 - 心筋梗塞だけか？
- 日本でのCOX-2阻害薬の承認は？

2-10 サリドマイドの催奇形性

- 四肢以外にも影響したか？
- 因果関係認識のプロセス
 - 遺伝疾患の可能性の否定（根拠は？）
 - 感染症の可能性の否定（根拠は？）
- レンツの症例対照研究
 - オッズ比の大きさは？
 - 「思いだしバイアス」の可能性は？

2-11 ライ症候群

- ライ症候群の臨床的特徴は？
- Reyeは何を1963年に報告したか？
- 1974年の58症例の報告
 - アスピリンとの関連が示唆された
- 1980年の症例対照研究
 - ケース(ライ症候群)とコントロール(同性のクラスメート)を比較
- 1981年以後の調査ではライ症候群の発生は減少
 - 致死率は31%、5歳未満で高い

2-12 アプロチニンと心血管リスク

- 観察研究でアプロチニンがトラネキサム酸、アミノカプロン酸に比べて高かったのは？
 - 腎機能障害、脳血管イベント、死亡
- アプロチニンとトラネキサム酸、アミノカプロン酸を比べる観察研究で交絡に対する対処のための方法は？
- 多施設二重盲検試験（BART試験）の結果
 - 出血については？死亡については？
- 2011年カナダ、2012年欧州でのアプロチニンの販売停止処分が解除された時に指摘されたBART試験の問題点は？

症例報告・症例集積研究(1)

- 因果性評価 (P138)
 - 「Turnerの」アルゴリズム図1
 - ▲ 多くのアルゴリズムに共通の事項が重要
 - dechallengeで消失しない時の判断
 - rechallengeで再現しない時の判断
 - 薬使用-イベントの時間関係が矛盾する時の判断

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です



症例報告・症例集積研究(2)

- Type AからType F (P141)表2
 - － 特徴
 - － 例

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です



症例報告・症例集積研究(3)

● DoTSモデル

▲モデルを「覚える」ことよりも、モデルが提唱された背景や副作用を特徴づけるべき要素(Dose、Time、Sensitivity)の内容を理解することが重要。

● シグナル検出とデータマイニング

- Disproportionality Measure (ROR、PRRなど)
- 値は「因果関係の強さ」を示すわけではない。
- 「カットオフ値」以下の真の副作用(ADF)が存在。
- 「カットオフ値」以上のシグナルが「偽」である場合もある。

分析疫学的研究

- 「後ろ向きと前向き」
 - コホート研究：P159
 - 症例対照研究：P169–P170
 - 断面（横断）研究ではありえない区分

 - 特定の研究の区分は？
 - ▲ コホート研究/症例対照研究/断面研究
 - ▲ 前向きか後ろ向きか？

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

コホート研究(1)

- 発生割合 (P162)
 - 分母は観察開始時にat riskであった人数
 - 分子はat riskであった人のうち観察期間中にイベントを発生した人数
 - at risk にある人とは？「ケースの定義」(P162)
 - 発生割合が適切なのは”closed cohort”
 - 発生率 (P163) がより適切な場合 (P163)
 - ▲=発生割合は不適切な場合

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

コホート研究(2)

- リスク差とNumber Needed to Harm (NNH) (P.162)
- NNH: 調整後の(バイアスのない)リスク差の逆数
 - 有害事象が1件発生するのに何人の曝露が必要か?
 - NNHが低いほどリスクが大きい

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

コホート研究(3)

- 発生率と人年法(1) 図2 (P165)
 - リスク期間“time at risk”
 - 曝露が変化する場合の扱い
 - イベント発生後の時間の扱い
 - ▲「打ち切り」

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

コホート研究(4)

- 発生率と人年法(2) 図3 (P166)
 - 図2: 薬使用の状態とリスク期間が単純対応
 - 図3: 薬使用の状態とリスク期間のその他の対応
 - ▲ 設定2: 一度使用が始まったら中止後も薬使用の期間
 - ▲ 設定3: 対応するリスク期間の開始に「遅れ」がある
 - induction period: 誘導期間
 - latent period: 潜伏期間
 - ▲ 設定4: 薬使用を中止したら「打ち切り」にする

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

コホート研究(5)

- ロジスティック回帰 (P.167)
 - 曝露の状態の変化を考慮する必要がない
 - 比較される二群で観察期間が一定
- Cox回帰・Poisson回帰 (P.167)
 - 曝露の状態は変化しうる
 - Cox回帰: 発生率(ハザード)は刻々と変化する
 - Poisson回帰: 発生率は一定期間変化しないことを仮定

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

コホート研究 (P160-3) 断面研究 (P178-9) 用語

- 用語の整理(1)
 - fixed cohort vs dynamic cohort
 - closed cohort vs open cohort
- 用語の整理(2)
 - 発生割合・有病割合
 - リスク比/リスク差
 - 発生率
 - 率比/率差
 - ▲ 割合と率
 - 率: スピード
 - 「有病率」は厳密にはダメ

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究(1)

- 症例対照研究とコホート研究の対比(表1, P170)
 - 一般に言われている症例対照研究とコホート研究の違いの一覧
 - 両者の関連を理解することも重要
 - ▲ 症例対照研究のオッズ比とコホート研究のリスク比 (P265)

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究(2)

- 病院コントロール(P172)
 - コントロール候補として適切なものは？
 - コントロール候補として不適切なものは？
 - コントロール候補となりうる疾患
 - ▲ 不適切な疾患を指定する(またはその都度判断する)方法
 - ▲ 適切な疾患を指定する方法
- 「症例対照研究ではコントロールはケースを生み出したソース集団から選択する」
 - ソース集団が明確な場合(ネステッド・ケース・コントロール研究)でなくとも留意すべき事項

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究(3)

- 一般住民コントロール(P173)
 - 一般住民をコントロールとする症例対照研究と一般住民ベース (population-based) の症例対照研究
 - 日本で可能な方法
 - ▲ RDD
 - ▲ 住民基本台帳・選挙人名簿

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究(4)

- 曝露オッズ、疾患オッズ (P171)
- 曝露オッズ比、疾患オッズ比 (P171)
- マッチング (P174-176)
 - 1:1マッチングにおけるオッズ比の求め方
 - マッチングの目的？
 - マッチングによって何が得られるか？

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究(4)

- ケースとコントロールからの情報取得 (P173-174)
 - 原則は「同じ方法」で
 - 「ブラインド」は時に実際的ではない
 - ▲ ケースかコントロールか
 - ▲ 研究仮説
 - 「同程度に誤分類が起こる」のなら
 - ▲ 精度の低下 (バラツキ↑) というよりORが1に近づく (真から遠ざかるバイアス)

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究(5)

- マッチング (P174-176)
 - マッチングの目的は？
 - ▲「ケースとコントロールが似ている方が妥当な結果を得ることにつながる」は(根強い)誤った考え
 - マッチングが効率を下げることもある
 - マッチングが正しい結果を得るために重要と考えられる特殊な場合 (sparse-data problem)
 - 1:1 マッチングにおけるオッズ比の推定
 - ▲ “discordant” と “concordant”

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

断面(横断)研究(P178-181)

- Prevalenceの訳語「有病割合」は不正確
 - 曝露についても用いられる
- 断面研究が特に有用な場合
 - 医療の社会的ニーズの評価
 - 行政アクションの評価
- Prevalenceの決定要因
 - 「発生」と「罹病期間」
- 因果関係の評価に資することもある
 - 例: パーキンソン病治療薬と心逆流

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*

ネステッド・ケース・コントロール (NCC) 研究(1) (P187-9)

- 「通常の」症例対照研究と明確な区別は不能
 - ソース集団(コホート)を明確に定義可能な症例対照研究
 - ▲ ソース集団: 「一般住民」でなくても可
 - 薬剤疫学研究では特定の疾患・処方歴をもつ「特殊曝露コホート」内で実施されることが多い
 - risk set sampling
 - unmatched density sampling

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

ネステッド・ケース・コントロールNCC研究 (P187-9)

症例対照研究のオッズ比と コホート研究のリスク比 (P269-70)

- 得られる関連の指標：対応するコホート研究で得られる指標
 - ① risk set matching: ハザード比
 - ② unmatched density sampling: 率比
 - ③ クラシッな症例対照研究
 - ▲ ①②では「稀な疾患の仮定」(rare disease assumption)は不要

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*

ケース・コホート研究 (P190-192)

- ケース・コホート研究：NCCと比較して
 - サブコホート(コントロール)は観察開始時に特定
 - 単一のサブコホートを複数種類のケースの評価に「使いまわす」ことが可能
 - ▲ 探索的研究も(ある程度)可能
 - ともに将来ケースになる者か否かに無関係にコントロール(サブコホート)を特定する
 - ▲ 「稀な疾患の仮定」(rare disease assumption)は不要
 - 「因果の逆転」は結果にバイアスが生ずる<注：教科書において、この点に関する明示的言及はない>

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*

セルフ・コントロールド・スタディ(1) (P.193-201)

- ケース・クロスオーバーデザイン
 - マッチングをするケース・コントロール研究に類似
- ケースシリーズ研究 (self-controlled case series, SCCS)
 - コホート研究と類似点をもつ
 - 伝統的にワクチンの安全性の研究で利用
- Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA) また Symmetry Analysis (SA)
 - 曝露→アウトカム、アウトカム→曝露の順序比
 - ▲「仮説を得るためのシグナル検出法」

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*



セルフ・コントロールド・スタディ(2) (P.193-201)

● 最大の特徴

- 観察期間を通して一定の因子については「相殺」される
 - ▲調整をする必要がない
 - ▲個人間の比較では測定されていない、正確な測定が難しい因子でもバイアスを起こすことがない

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です



背景発現率と比較対照群

- 背景発現率の定義 (P233)
- 自発報告の因果性評価との関連 (P234)
- 発生割合を求めることが目的なら比較は不要
– 2005年のFDAのガイダンス
- 過去のデータとの比較が妥当なのは？ (P235 表1)
- 交絡因子と比較の必要性 (P235 表1)
- SackettのエビデンスレベルIcとの関連 (P236)

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*

バイアスと交絡(1)

- 偶然誤差と系統誤差
- 選択バイアス(P240)
 - self-selection bias
 - Berksonバイアス
- 情報バイアス(P241)
 - カテゴリカルデータなら誤分類を生み出す
 - ▲ 差別的誤分類
 - 通常系統誤差を生み出す
 - ▲ 非差別的誤分類
 - 系統誤差(ORやRRが1に近づく)を生み出さうる
 - 安全性の問題ではリスクの見落としに

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

バイアスと交絡(2)

- 比較的小さなRCTでは偶然重要な因子の分布が異なり交絡をおこすこともある。(P244)
- channeling biasとの関連(P244)
- 「交絡因子である」ことの判断(P245)
 - 「検定」はできない
 - 粗リスクと調整後のリスク(最尤推定値が最良)との比較
- 残差交絡の定義(P246)

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

バイアスと交絡(3)

- 未知または測定されていない交絡(P247)
 - ランダム化
 - 操作変数
 - セルフ・コントロールド・スタディ
 - 適応疾患が類似する2つの薬(active comparator <この語自体は教科書では明示的には示されていない>)の比較

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

バイアスと交絡(4)

- Healthy User Bias (P248–249)
 - 4つのメカニズム: 選択バイアス/交絡
 - 選択バイアス
 - ▲ 開始時 healthy user effect
 - active comparatorが対処として有用
 - ▲ 開始後 healthy adherer effect
 - new user デザインが対処として有用
 - 交絡
 - ▲ 機能障害/認知障害
 - ▲ 選択的処方

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

時間に関するバイアス(1)

- New Userデザイン(P251-4)
 - Prevalent userが引き起こすバイアス2つ
 - ▲ 時間と共に発生率が変化するイベント
 - 時間とともに発生率が下がる/上がるなど
 - new user デザインで対処可能
 - ▲ Healthy adherer bias
 - new user デザインで対処可能
 - 観察開始前の臨床検査値/合併症の扱い
 - ▲ すでに薬の影響を受けている可能性
 - new Userデザインで対処可能
 - 症例対照研究でも起こりうる
 - ▲ new userを特定、その中でNCC研究を実施することで対処

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*

時間に関するバイアス(2)

- Immortal time bias (P254-6)
 - Immortal time: 曝露+の人の曝露開始までの期間
 - ▲ 曝露有 vs 無を比較するコホート研究で起こることが多い
 - ▲ 「驚くべき」効果が誤って示されることがある
 - Immortal time bias: Immortal timeでイベントが発生Yesの時Noの時で扱いが異なるため起こる
 - ▲ 発生Yesの時: 「非曝露期間にイベントが発生した」
 - ▲ 発生Noの時:
 - イベント発生Noの曝露有の期間に分類(誤分類タイプ)
 - 曝露開始までの期間を解析から除外(除外タイプ)
 - 対処法: イベント発生の有無によらず同じに扱う
 - ▲ 例: 発生Noの時: 曝露開始までの期間をイベント発生Nの非曝露の期間として扱う
 - 薬の使用にhierarchyがある([より軽症の場合に使う薬、旧来の薬]Aをまず使ってダメならB使う)場合には異なる曝露の比較でも起こりうる

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

時間に関するバイアス(3)

- Time-window bias (P256-7)
 - 症例対照研究で発生する。
 - ▲ ケースとコントロールで情報取得の方法が異なる
 - ケース: ケース発生までの期間の曝露(など)の状態の情報
 - コントロール: 全期間の曝露(など)の状態の情報取得

P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です

症例対照研究のオッズ比と コホート研究のリスク比 (P265-9)

● オッズ比 \equiv リスク比の条件

– 最重要条件: コントロールがケースを生み出した集団から選択されている

○ 断面研究でオッズ比 \equiv Prevalence Ratio (“有病率比” \cdots 厳密には「率」ではないが \cdots) の条件でもある

▲ ソース集団から直接ランダムサンプル

▲ ネステッド・ケース・コントロール研究

▲ 適切な病院コントロール

● 症例対照研究の曝露オッズ比 $=$ コホート研究の疾患オッズ比 \equiv リスク比

*P**は「薬剤疫学の基礎と臨床 第2版」のページ数です*